

بسم الله الرحمن الرحيم



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر

دانشکده ی پزشکی

پایان نامه دوره دکترای حرفه ای پزشکی

عنوان:

**بررسی نقش پیشگویی کننده سطوح پایین آدیپونکتین سرمی در رخداد دیابت تیپ دو
در زنان یائسه در یک مطالعه ی آینده نگر**

دانشجو: زهرا بهزادی

استاد راهنما:

دکتر ایرج نبی پور – استاد گروه غدد و متابولیسم

استاد مشاور:

دکتر محمد رضا کلانتر هرمزی – استادیار گروه غدد و متابولیسم

دکتر معصومه توحیدی – استادیار گروه غدد و متابولیسم

این طرح با حمایت مالی مرکز تحقیقات سلامت خلیج فارس اجرا گردیده است

مرداد ۱۳۹۳

تقدیم به :

آنان که در تعریف نمی گنجند

رفتگی اند و به اثر ماندگارند

امروز، دیروزی اند

و همیشه فردایی...

تقدیم به آنان که وجودم جز هدیه وجودشان نیست

پدر و مادر عزیزم

تقدیم به همسر مهربانم

که در سایه همیاری و همدلی او به این منظور نائل شده

از استاد گرامیم جناب آقای دکتر نبی پور بسیار سپاسگذارم
چرا که بدون راهنماییهای ایشان تامین این پایان نامه بسیار
مشکل مینمود.

چکیده

زمینه: در مطالعات گوناگون آینده نگارانه در جمعیت های مختلف به نقش پیش گویی کنندگی سطوح آدیپونکتین سرمی با رخداد دیابت تیپ دو اشاره شده است، اما مطالعه ی جمعیتی به صورت آینده نگارانه در مورد ارتباط دیابت تیپ دو با سطح آدیپونکتین سرمی در زنان یائسه وجود ندارد.

مواد و روش ها: در راستای مطالعه ی اپیدمیولوژیک بزرگ چند مرکزی پوکی استخوان ایران (IMOS) ۳۸۲ زن یائسه ی سالم ($58/6 \pm 7/4$) به طور اتفاقی از ۱۳ خوشه در بندر بوشهر انتخاب شدند و به مدت ۵/۸ سال تحت مطالعه قرار گرفتند. دیابت تیپ دو بر اساس شاخص انجمن دیابت آمریکا (ADA) تعریف گردید. سطح سرمی آدیپونکتین و استئوپروترگین و hsCRP نیز با روش الایزا اندازه گیری گردید.

یافته ها: از ۱۹۵ نفری که در فاز ورود به مطالعه فاقد دیابت بودند و تحت مطالعه پس از ۵/۸ سال قرار گرفتند، ۳۵ نفر (۱۷/۹٪) مبتلا به دیابت شدند. آدیپونکتین سرمی فاز اول مطالعه که بالاتر از میانه بود پس از تعدیل سن، شاخص توده ی بدنی OPG سرمی و hsCRP نقش حفاظتی برای رخداد دیابت تیپ دو داشت. (خطر نسبی (RR)=۰/۰۸؛ با محدوده ی اطمینان ۰/۰۱-۰/۷۳؛ $P=۰/۰۲۵$)

نتیجه گیری: در زنان یائسه سطح سرمی آدیپونکتین بالا می تواند از رخداد دیابت تیپ دو پیش گیری نماید. از این رو کاهش وزن و افزایش فعالیت فیزیکی برای افزایش سطح آدیپونکتین در این گروه پیشنهاد می شود.

واژگان کلیدی: زنان یائسه، آدیپونکتین سرمی، دیابت و مقاومت به انسولین

فهرست مطالب

فصل اول: مقدمه

بخش اول: کلیات	۲
دیابت تیپ دو	۲
عوامل خطر	۳
آدیپوسیتوکین ها چه هستند؟	۵
آدیپونکتین چیست؟	۹
آدیپونکتین و دیابت و سندرم متابولیک	۱۷
بخش دوم: بیان مسئله	۲۰
بخش سوم: اهداف و فرضیات	۲۲

فصل دوم: مروری بر متون

بررسی متون	۲۵
------------	----

فصل سوم: مواد و روش کار

مواد و روش کار	۳۵
----------------	----

فصل چهارم: نتایج

نتایج..... ۴۰

فصل پنجم: بحث و نتیجه گیری

بحث و نتیجه گیری..... ۴۳

منابع..... ۴۸

پیوست

جداول..... ۶۵

مقاله..... ۶۹

فهرست جداول

جدول ۱: مشخصات پایه ی ۳۸۲ زن یائسه که بر اساس سطح آدیپونکتین طبقه بندی شده

اند.....۶۵

جدول ۲: مقایسه ی عوامل خطر ساز قلبی عروقی ، سن ، hsCRP و OPG در بیماران با دیابت

تیپ دو و زنان نرمال یائسه.....۶۶

جدول ۳: ارتباط آنالیز همبستگی دو متغیره میان آدیپونکتین با عوامل خطر ساز قلبی عروقی ، سن

، hsCRP و OPG در زنان یائسه.....۶۷

جدول ۴: خطر نسبی (RR) و محدوده ی اطمینان ۹۵٪ برای دیابت تیپ دو (به عنوان متغیر

وابسته) و آدیپونکتین پایین تر از میانه (به عنوان متغیر مستقل) در مدل های مختلف در زنان

یائسه.....۶۸

فصل اول

مقدمه

۱- کلیات

۱-۱- دیابت نوع دو

دیابت شیرین مهم ترین بیماری متابولیک انسان است که در حال حاضر بیش از ۳۰۰ میلیون نفر در جهان به آن مبتلا هستند و موارد قابل توجهی از آنان ناشناخته باقی مانده است. همچنین یکی از بیماری های پرهزینه است و در بسیاری از کشورها علت اصلی کوری، قطع عضو و نارسایی کلیه در سنین ۲۰ تا ۷۰ سالگی محسوب می شود. (۱)

دیابت ملیتوس بیماری مزمن ناشی از اختلال در متابولیسم گلوکز بوده که عواقب جدی طبی و جراحی را به دنبال دارد. درگیری چند ارگانی در دیابت شامل عوارض میکروووسکولار و ماکروووسکولار می باشد. افراد دیابتی به منظور جلوگیری و همچنین کاهش عوارض در طولانی مدت نیازمند مراقبت های پزشکی، آموزش فردی و حمایت مداوم می باشند. (۲) دیابت نوع دو ناشی از مقاومت بافت های محیطی به انسولین بوده که خود سبب اختلال در تنظیم انسولین و هیپرگلیسمی می شود. انسولین به رسپتور های خود که تقریباً بر روی همه ی سلول های بدن وجود دارند متصل شده و موجب برداشت گلوکز از خون می شود. حال در دیابت نوع دو مقاومت محیطی به انسولین، سبب کاهش پاسخ سلول های بدن به تحریک انسولین می شود. در مراحل اولیه ی پیشرفت بیماری، پانکراس قادر به تولید مقادیر کافی انسولین جهت جبران مقاومت به انسولین می باشد. این مکانیسم جبرانی موجب بالارفتن انسولین خون و نگه داشتن گلوکز در محدوده ی نرمال آن می شود. ولی با پیشرفت بیماری قدرت ترشحی پانکراس کاهش یافته و گلوکز ناشتای خون افزایش می یابد. در این مرحله دیابت نوع دو تشخیص داده می شود. (۳)

با توجه به اپیدمیولوژی دیابت، می توان آن را هفتمین عامل مرگ در ایالات متحده دانست. در مقایسه با جمعیت غیر دیابتی، طول عمر بیماران دیابتی حدوداً ۷ سال کاهش می یابد که ارتباط مستقیم با عوارض مازور دیابت خواهد داشت. شیوع دیابت در دهه ی گذشته به طور پیوسته در حال افزایش می باشد. به طوری که شیوع آن در سال ۱۹۸۵ که معادل ۳۰ میلیون نفر بوده در سال ۲۰۱۳ به ۳۴۷ میلیون نفر افزایش یافته است و پیش بینی می شود که در سال ۲۰۳۰ به حدود ۵۵۲ میلیون نفر افزایش یابد.

در سال ۲۰۰۴ حدوداً ۳/۴ میلیون فرد دیابتی به دلیل عوارض دیابت در گذشته اند. بیش از ۸۰ درصد مرگ افراد دیابتی در کشورهای کمتر توسعه یافته و در حال توسعه رخ داده است. همچنین پیش بینی می شود که در سال ۲۰۳۰ هزینه های خدمت سلامت جهانی برای بیماران دیابتی به فراتر از ۴۹۰ میلیارد دلار برسد. (۴) در شمال خلیج فارس و استان بوشهر نیز شیوع دیابت ۱۲ درصد گزارش شده است.

۲-۱ عوامل خطر

۱-۲-۱ شاخص توده ی بدنی : ابتلا به چاقی مستلزم استعداد قوی ژنتیکی می باشد و ناشی از دریافت بیش از حد انرژی و یا مصرف پایین آن در بدن است. چاقی در اکثر افراد با مقاومت به انسولین و متعاقب آن اختلال در متابولیسم گلوکز و بیماری های قلبی عروقی، فشار خون و اختلالات چربی در ارتباط بوده است. این تغییرات در اکثر افراد با BMI بالا، تغییر در عملکرد ترشحی بافت چربی و ماکروفاژها و همچنین التهاب مزمن خفیف در بدن همراه می باشد. همچنین مطالعات حاکی از آن است که کاهش وزن می تواند موجب تعدیل مقاومت به انسولین و بهبود عملکرد بتا سل های پانکراس شود. بنابر این کاهش وزن و متعاقب آن BMI در بیماران دیابتی امری ضروری به نظر می رسد. (۵)

۱-۲-۲ تحرک: مطالعات آینده نگارانه ی متعددی به ارتباط قوی دیابت و عدم فعالیت فیزیکی اشاره داشته اند. کاهش توده ی ماهیچه ای و فعالیت فیزیکی، همچنین زندگی بدون تحرک همراه با تماشای طولانی مدت تلویزیون به طور مستقیم با افزایش ریسک دیابت تیپ دو همراه می باشند. (۶)

۱-۲-۳ فشار خون: فشار خون حدوداً ۷۰ درصد از افراد مبتلا به دیابت نوع دو را متأثر می سازد. همچنین شیوع آن در افراد دیابتی دو برابر بیش تر از افراد غیر دیابتی می باشد. بروز هم زمان فشار خون در افراد دیابتی خطر عوارض عروقی قلبی و مغزی، رتینوپاتی و اختلالات عملکرد جنسی را در این بیماران افزایش می دهد. همزمانی دیابت و فشار خون سبب افزایش استرس اکسیداتیو و متعاقب آن تخریب سلول های اندوتلیال می گردد. بنابراین جلوگیری از بروز فشار خون در افراد دیابتی از مرگ و میر ناشی از عوارض ماکرو و سکولار و میکرو و سکولار در این بیماران می کاهد. (۷)

۱-۲-۴ اختلالات پروفایل چربی: غیر طبیعی بودن سطح پلاسمایی لیپیدها در بیماران دیابتی نوع دو معمولاً با افزایش تری گلیسرید تام، VLDL کلسترول و کاهش HDL کلسترول مشخص می شود. در بیماران دیابتی افزایش ابتلا به بیماری عروق کرونر قلب به عوامل مختلفی بستگی دارد که یکی از این عوامل غیر طبیعی بودن سطح پلاسمایی لیپیدهای خون می باشد. بالا بودن سطح پلاسمایی تری گلیسرید در بیماران دیابتی غیر وابسته به انسولین عامل خطر مستقل برای ابتلا به بیماری عروق کرونر قلب می باشد. همچنین شدت درگیری عروق کرونر در دیابتی ها بیش از افراد غیر دیابتی می باشد. (۸)

۱-۲-۵ سندرم تخمدان پلی کیستیک: هر چند اتیولوژی PCO همچنان ناشناخته می باشد ولی چندی از مطالعات به نقش مهم مقاومت انسولینی در پاتوژنز این سندرم اشاره داشته اند. متعاقب همین همبستگی بین PCO و مقاومت به انسولین بسیاری از زنان مبتلا به این سندرم درجات متفاوتی از اختلال در متابولیسم گلوکز و پروفایل لیپید را از خود نشان داده اند. متعاقباً ریسک دیابت تیپ دو و اختلالات قلبی عروقی در این بیماران افزایش داشته است. همچنین در بسیاری از زنان مبتلا به PCO تغییراتی در سطح عملکرد سلول های بتای پانکراس مشاهده شده است. که این تغییرات در سطح سلول های بتای پانکراس و مقاومت به انسولین به عنوان ریسک فاکتورهای ماژور برای ابتلا به نوع دو دیابت شناخته می شوند. خطر ایجاد مقاومت به انسولین در افراد مبتلا به PCO تا ۱۰ برابر بیش از افراد نرمال است. همچنین عوامل خطر دیگری از قبیل چاقی، سابقه ی

فامیلی مثبت دیابت تیپ ۲ و هایپراندرورژنیسم نیز با افزایش ریسک دیابت در مبتلایان به PCO همراهی دارند. (۹)

۱-۲-۶ دیابت بارداری: خطر ابتلا به دیابت تیپ دو در زنان مبتلا به دیابت بارداری هفت برابر افزایش می یابد. که این خطر در زنان با نژاد های غیر قفقازی و غیر هیسپانیک بیشتر مشاهده می شود. فرزندان متولد شده از زنان مبتلا به GDM نیز احتمال بیشتری برای ابتلا به دیابت نوع دو نسبت به فرزندان حاصل از حاملگی نرمال خواهند داشت. بنابر این کاهش وزن، بهبود شیوه ی زندگی، فعالیت فیزیکی بیشتر و تغذیه ی مناسب در این افراد به جلوگیری از ابتلا به دیابت تیپ دو در آینده کمک خواهد کرد. (۱۰)

افزایش سن، سابقه ی فامیلی دیابت تیپ دو، نژاد (به خصوص American- Indian و Asian- Indian) نیز از عوامل خطر دیگر برای ابتلا به دیابت نوع دو می باشند.

۱-۳ آدیپوسیتوکین ها چه هستند؟

بافت چربی در گذشته تنها به عنوان ارگان ذخیره کننده ی انرژی شناخته می شد. اخیرا مشاهده شده است که بافت چربی یک ارگان ترشحی است و منبع مستعدی از ترشح هورمون ها، پپتید ها، سیتوکین ها می باشد که در تنظیم دریافت مواد غذایی، اشتها، حساسیت به انسولین و متابولیسم لیپید، التهاب، انعقاد خون و تنظیم فشار خون نقش دارد. (۱۱)

بافت چربی از adipocyte ها و vascular- stromal fraction که درون آن ماکروفاژها، فیبروبلاست ها، سلول های اندوتلیال و پیش ساز آدیپوسیت وجود دارند تشکیل شده است.

پیش ساز سلول های آدیپوسیت، خود از سلول های multipotent مزودرمی منشا می گیرند و توانایی ساخت سلول های چربی جدید را در طول زندگی انسان دارا هستند (۱۲)

در میان بیش از ۶۰۰ آدیپوکین (۱۳)، مولکول هایی وجود دارد که به ترتیب در متابولیسم گلوکز (adiponectin, resistin, visfatin, omentin) پاسخ ایمنی (CSF, IL-17D, SAA3, ASP, dipsin) و التهاب (IL-8, IL-6, IL-1 β) فشار خون بالا (angiotensinogen, angiotensin2)، اتصال سلولی (PA-1)، رشد و عملکرد عروقی (VEGF)، آدیپوژنز و ساختمان استخوان (BMP-7)، رشد (IGF-1, fibronectin, TGF β)، متابولیسم لیپید (CD36, CETP)، تنظیم اشتها و سیری (vaspin, leptin) نقش دارد. بدین ترتیب می توان دریافت که بافت چربی بر روی متابولیسم و عملکرد بسیاری از ارگان ها و بافت ها از قبیل عضلات، کبد، عروق، و مغز تاثیر می گذارد. (۱۵ و ۱۴)

یکسری از این آدیپوکین ها به طور بارزی در مقاومت به انسولین نقش دارند که به طور مختصر به توضیح و معرفی چند مورد از آنها که منحصر توسط بافت چربی تولید می شود از قبیل اومنتین، ویسفاتین، لپتین، رزیستین، ویسفاتین، کمرین و واسپین می پردازیم.

۱-۳-۱ اومنتین

یک آدیپوکین تازه شناخته شده است که عمدتاً توسط بافت چربی احشایی تولید شده و باعث ایجاد حساسیت به انسولین می شود به طوری که سطوح در گردش آن، در حالات مقاومت به انسولین مثل چاقی و دیابت کاهش می یابد. اومنتین همچنین باعث گشادی عروق خونی شده و با کاهش غلظت CRP، از آنژیوژنز توسط مسیر پیام دهی nuclear factor B که یک مسیر پیش التهابی است جلوگیری می کند. بنابراین احتمالاً اثرات مفیدی بر روی سندرم متابولیک داشته و می تواند به عنوان یک مارکر بیولوژیک مورد استفاده قرار گیرد (۱۶)

۱-۳-۲ ویسفاتین

از دیگر پروتیین های مترشح از بافت چربی می توان ویسفاتین را نام برد. که در ابتدا به عنوان pre B cell colony enhancing factor (PBEF) مترشح از لنفوسیت ها شناخته می شد.

ویسفاتین می تواند به عنوان یک سیتوکین با فعالیت تنظیم ایمنی، عمل کند. همچنین وظیفه ی نیکوتین آمید فسفوریل ترانسفراز (Nampt) را بر عهده دارد. در چندی از مطالعات به نقش آن در تنظیم هموستاز گلوکز اشاره شده است. ولی از آنجایی که ویسفاتین به رستورهای انسولین متصل شده و فعالیت های مشابه انسولین ایجاد می کند هنوز این موضوع مورد بحث می باشد. ویسفاتین همچنین فعالیت ضد آپوپتوزی داشته و نقش تنظیمی در التهاب دارد. مطالعات متعددی تغییرات سطوح ویسفاتین را در بیماری های مختلف بررسی کرده اند. از میان این بیماری ها می توان به چاقی، دیابت ملیتوس، بیماری های کلیه و اختلالات استخوان اشاره کرد. لذا ویسفاتین می تواند به عنوان بیومارکری با اهمیت تشخیصی و پیش بینی کنندگی در بسیاری از اختلالات مورد استفاده قرار گیرد. (۱۷)

بافت چربی در طول تکامل، احتمالاً نقش واسطه ای را بین وضعیت تغذیه ای و عملکرد های اولیه بدن از قبیل رفتار تغذیه ای، رشد، متابولیسم، و حتی تولید مثل ایفا می نماید. (۱۸ و ۱۹) هماهنگ کننده ی این عملکردها لپتین می باشد که عمدتاً توسط آدیپوسیت های بزرگ (۲۰) موجود در چربی زیرجلدی تولید می شود. (۲۱) لپتین باعث کاهش توده ی بدنی و کاهش پرخوری می شود. اما با وجود سطح افزایش یافته لپتین در افراد چاق، اشتها و مصرف انرژی به طور مناسبی در آنها تنظیم نمی شود که این بدلیل مقاومت به لپتین در سطح هیپوتالاموس است. (۲۲) در بسیاری از مطالعات مشاهده شده است که کاهش سطح آدیپونکتین و افزایش سطح آدیپوسیتوکین هایی مثل لپتین، $TNF-\alpha$ ، IL-6 با افزایش ریسک ابتلا به دیابت در ارتباط می باشد. که این به دلیل اثر این فاکتورها بر روی سلول های بتای پانکراس می باشد (۲۳). در حقیقت چاقی باعث نوعی مقاومت به لپتین و در نتیجه مهار اثرات آنتی آپوپتوتیک آن بر سلول های بتای پانکراس می شود. (۲۴) همچنین سطوح افزایش یافته ی لپتین در پلاسما با بروز ریسک فاکتورهایی از قبیل افزایش شاخص توده ی بدنی، CRP، LDL-C، تری گلیسرید (۲۵) و افزایش ریسک بیماری های عروقی از قبیل افزایش وسعت کلسیفیکاسیون عروق کرونر در افراد مسن در ارتباط است (۲۶).

یک پلی پتید بزرگ است که منحصرًا توسط ماتریکس بافت چربی ایجاد می شود، در انسان ها هیچ ارتباطی بین مقاومت انسولینی و غلظت Resistin شناخته نشده است. مشابه سایر آدیپوکین ها سطح سرمی این آدیپوکین با نقص عملکردی کلیه، افزایش می یابد (۲۷).

۱-۳-۵ کمترین

یک آدیپوسیتوکاين است که ارتباط بین چاقی، التهاب، مقاومت انسولینی، دیابت نوع دو و هم چنین بیماری های قلبی-عروقی را ایجاد می کند. در میان افراد غیر دیابتی سطح سرمی کمترین با ریسک فاکتورهای کاردیومتابولیک متعددی مستقل از BMI در ارتباط می باشد. مضاف بر این فعالیت های بدنی، کاهش قابل ملاحظه ای را در سطح سرمی کمترین در افراد چاق و یا افراد با اضافه وزن نشان داده است.

همانطور که می دانیم چاقی و فشار خون بالا دو فاکتور comorbid در جمعیت می باشد، اگرچه ارتباط بیولوژیک آنان هم چنان یک راز باقی مانده است. کمترین فاکتوری است که کاندید متصل کننده ی ارتباط این دو می باشد، به عبارت بهتر چربی ذخیره شده اطراف عروق مسئول انقباض شریان هاست. تحقیقات نشان داده اند که یک نقش جدید برای کمترین به عنوان یک منقبض کننده عروق اندوژن وجود دارد (۲۸).

۱-۳-۶ واسپین

یکی از اعضای خانواده ی مهار کننده سرین پروتئاز و هم چنین یک آدیپوسیتوکاين جدید با تأثیرات حساس کنندگی انسولین است. (۲۹)

۱-۴ آدیپونکتین چیست؟

آدیپونکتین آدیپوسیتوکینی است که منحصرأ توسط آدیپوسیت موجود در بافت چربی تولید می شود (۳۰). همچنین به نام های Acrp (۳۱)، AdipoQ (۳۲)، apM1 (۳۳)، GBP28 (۳۴) نیز نامیده می شود. این سیتوکین از ۲۴۴ آمینو اسید تشکیل شده و در پلاسما به سه ایزوفرم طولی (trimer, hexamer, multimer) و یک فرم کروی دیده می شود. ژن آدیپونکتین پروتئین ترشحی را بیان می کند که منحصرأ توسط بافت چربی سفید و قهوه ای تولید می شود. آدیپونکتین یک قسمت کروی با انتهای کربوکسیلی و قسمت کلاژنی با انتهای آمینی دارد و از نظر ساختاری مشابه کمپلمان 1q می باشد (۳۵ و ۳۶). آدیپونکتین توسط تنوع وسیعی از کمپلکس های مولتی مر در پلاسما تشکیل شده (۳۷ و ۳۸) که توسط قسمت کلاژنی به هم متصل شده و سه فرم اولیگومریک را تشکیل می دهند: آدیپونکتین های (LMW) تریمر، (MMW) هگزامر، (HMW) ۱۲-۱۸ مر. (۳۹ و ۴۰) دو رسپتور آدیپونکتین adipoR1 و adipoR2، می باشند که در توزیع و عملکرد با یکدیگر متفاوتند. رسپتور R1 به فرم کروی و R2 به فرم ایزومر طولی آدیپونکتین متصل می شوند. هرچند که هر دو رسپتور در بدن بیان می شوند، adipoR1 بیش تر در عضلات حضور دارد در حالی که adipoR2 به مقدار فراوان در سلولهای کبدی بیان می شوند (۴۱). در مقاومت به انسولین و چاقی بیان این رسپتورها کاهش یافته که خود سبب مقاومت به انسولین می شود (۴۲) و پس از افزایش فعالیت فیزیکی بیان هر دو گونه رسپتور افزایش می یابد (۴۳). کاهش آدیپونکتین خون بدلیل تداخل فاکتورهای ژنتیکی مثل SNPs در ژن آدیپونکتین و فاکتورهای محیطی ایجادگر چاقی می باشد و نقش مهمی در ایجاد اختلالات مرتبط با چاقی مثل مقاومت به انسولین، دیابت تیپ ۲، و سندرم متابولیک دارد (۴۴).

۱-۴-۱ آدیپونکتین و دیابت

بر خلاف آدیپوکین هایی از قبیل $TNF-\alpha$ و رزیستین که بیانشان سبب مقاومت به انسولین می شوند، بیان آدیپونکتین در چاقی و مقاومت به انسولین در مدل جانوری کاهش می یابد (۳۲). همچنین سطوح پلاسمایی

آدیپونکتین در مدل میمون رزوس که به دیابت تیپ ۲ مبتلا می شد کاهش می یافت. به طور جدی کاهش سطوح پلاسمایی آدیپونکتین اسبق بر بروز دیابت و همزمان با مشاهده ی کاهش حساسیت به انسولین در این حیوانات بوده است (۴۵). همچنین گزارش شده است که سطوح آدیپونکتین پلازما، در انسان های چاق به ویژه افراد با چاقی احشایی کاهش یافته است و به طور معکوس با مقاومت به انسولین در ارتباط بوده است (۴۹-۴۶) ارتباط سندرم متابولیک با کاهش آدیپونکتین خون قوی تر از ارتباط آن با مارکرهای التهابی می باشد (۵۰) کاهش سطوح پلاسمایی آدیپونکتین در وضعیت های مرتبط با مقاومت به انسولین مثل بیماری های قلبی عروقی (۵۱ و ۵۲) و افزایش فشار خون (۵۳ و ۵۴) مشاهده شده است.

چگونه سطح پلاسمایی آدیپونکتین به طور فیزیولوژیک تنظیم می شود؟ در حقیقت جنس مونث در انسان و موش سطح آدیپونکتین بالاتری نسبت به جنس مذکر دارد که نشان می دهد هورمون های جنسی تولید آدیپونکتین را تنظیم می کنند. البته این موضوع همچنان مورد بحث است که چطور هورمون هایی مثل استروژن و تستوسترون در تنظیم آدیپونکتین پلازما نقش دارند (۵۷-۵۵) و این می تواند تاحدی بیان گر این حقیقت باشد که زنان بیش از مردان به انسولین حساس می باشند. گفته شده است که بعضی از فاکتورهای تغذیه ای مثل پروتئین سویا (۵۸) روغن ماهی (۵۹) و لینولئیک اسید (۶۰) باعث افزایش سطوح آدیپونکتین پلازما می شود که با فرضیه اثر حفاظتی این مواد علیه دیابت سازگار است. از سوی دیگر رژیم غذایی پر کربوهیدرات باعث کاهش سطوح آدیپونکتین می شود (۶۱) علاوه بر آن گفته شده است که استرس اکسیداتیو باعث مهار بیان آدیپونکتین می شود (۶۲) که البته هنوز مکانیسم آن نامشخص است. احتمالاً این کاهش سطح پلاسمایی آدیپونکتین همزمان با بروز چاقی بوده که خود با استرس اکسیداتیو افزایش یافته، در بافت چربی مرتبط است. بنابراین سطح آدیپونکتین تحت تاثیر چندین فاکتور از قبیل جنسیت، سن و شیوه ی زندگی قرار می گیرد.

تا کنون ثابت شده است که بافت چربی احشایی بیش ترین نقش را در کاهش سطح پلاسمایی آدیپونکتین در افراد چاق و مقاوم به انسولین داشته است، این در حالی است که سلول های چربی محیطی بیش ترین منبع آدیپونکتین را در این افراد دارا می باشند. در مطالعه ای پیرامون بیماری های افراد چاق مشاهده شده است که SNPs در ژن پروموتور آدیپونکتین با دو برابر شدن ریسک آدیپونکتین در ارتباط است (۶۳). در مطالعاتی نیز به ارتباط سطح پایین آدیپونکتین و سطوح افزایش یافته ی لپتین و IL-6 با ریسک ابتلا به دیابت اشاره شده است،

که احتمالاً به دلیل اثر این سیتوکین ها بر روی حساسیت به انسولین نمی باشد بلکه بدلیل اثر مهاری آن ها بر روی سلول های بتای پانکراس می باشد. (۲۵-۲۳) در حقیقت آدیپونکتین اثر مستقیمی بر روی ترشح نرمال انسولین ندارد، بلکه از اثرات آپوپتوتیک سیتوکین ها و اسید های چرب آزاد بر روی سلولهای β پانکراس می کاهد. (۶۴) همچنین با مهار تولید گلوکز کبدی، افزایش برداشت گلوکز در عضلات، افزایش اکسیداسیون اسید های چرب در کبد و عضله، افزایش مصرف انرژی و احتمالاً با افزایش جداسازی آدنوزین تری فسفات (ATP) در میتوکندری باعث بهبود حساسیت به انسولین در بدن می شود. (۶۵) اثرات ضد دیابت آدیپونکتین در خلال AMPK و PPAR در کبد و عضلات اسکلتی می باشد. فرم HMW آدیپونکتین، در مقایسه با مقادیر کلی آن یا LMW، ارتباط بهتری با حساسیت به انسولین در افراد مبتلا یا غیر مبتلا به دیابت نوع دو داشته است که نشان می دهد HMW فعالترین فرم بیولوژیک آدیپونکتین می باشد (۶۶)

۱-۴-۲ آدیپونکتین و عوارض قلبی و عروقی

علاوه بر اثرات مفید آدیپونکتین بر ارگان های حساس به انسولین، برخی مطالعات تجربی بر روی حیوانات حاکی از آن است که افزایش بیان آدیپونکتین از بروز آسیب های ایسکمیک قلبی، کاردیومیوپاتی و اختلالات قلبی جلوگیری می کند. در حالی که کمبود آن باعث تشدید آسیب قلبی ناشی از استرس می شود. در مطالعه ای که توسط Shibata و همکارانش صورت گرفت مشاهده شد که کمبود آدیپونکتین در موش ها باعث افزایش آپپتوز، انفارکتوس قلبی و سیتوکین های التهابی از قبیل $\text{TNF-}\alpha$ می شود. در حالی که تزریق مکمل های آدیپونکتین از طریق وکتور های آدنوویروسی به موش ها که باعث بیان آدیپونکتین می شدند موجب کاهش سائز انفارکتوس قلبی، آپپتوز سلولهای قلبی و تولید $\text{TNF-}\alpha$ در خلال فعال سازی AMPK و COX2 می شود (۶۷) کمبود آدیپونکتین در خون در ارتباط با اختلال عروقی بوده و پیش گویی کننده ی خوبی از عملکرد اندوتلیال عروق کرونر می باشد. (۶۸) سازگار با این یافته ها، مشاهده شده است که نقص در آدیپونکتین در موش ها باعث تخریب اندوتلیال، وابسته به مکانیسم وازوریلکسانت می شود (۶۹ و ۷۰) و از طرفی بیان بیش از حد آن در اختلالات متابولیک القا شده در نمونه های انسانی و حیوانی باعث بهبود عملکرد عروقی شده است (۷۰) بعضی از مطالعات دلالت بر آن دارد که عملکرد آدیپونکتین می تواند باعث گسترش پلاک آترواسکلروزی شده که در جریان انفیلتراسیون مونوسیت از عروق و تمایز آن ها به ماکروفاژ رخ می

دهد (۷۱) مسیر دیگری که در آن آدیپونکتین اثر حفاظتی خود را بر روی سیستم عروقی اعمال می کند، فعالیت آنتی اکسیدانی آن می باشد. در این مسیر افزایش تولید NO توسط اندوتلیال عروقی سبب مهار استرس اکسیداتیو می شود. (۷۲) با توجه به مطالعات قبلی، هر دو رسپتور آدیپونکتین (R1, R2) در اندوتلیال و عضلات صاف بستر عروق مختلف از قبیل آئورت، آرتریول های کروناری، و شریان رتینال حضور دارند. مطالعات اندکی نیز بیان داشتند که مدل های تجربی از موش های مبتلا به دیابت نوع دو، بدون تغییری در رسپتور R1، بیان پروتئین رسپتور R2 را درون آئورت و آرتریول های کرونر کاهش داده اند. (۷۳ و ۷۴) یک استراتژی درمانی نوید بخش علیه دیابت و بیماری های عروقی و به هدف افزایش حساسیت به آدیپونکتین، افزایش بیان رسپتورهای آدیپونکتین یا فعال کردن این رسپتورها توسط آگونیست ها می باشد. در یک مطالعه ی آینده نگر که توسط Okada Iwabu و همکارانش صورت گرفت مشاهده شد که مولکول های کوچک آگونیست R2, R1 به طرز شگفت انگیزی سبب بهبود اختلالات عروقی در شریان های کرونر و مغزی می شود. (۷۵)

۱-۴-۳ آدیپونکتین و سیستم ایمنی

مطالعات نخستین زیادی نشان داده اند که آدیپونکتین به عنوان یک آدیپوسیتوکین ضد التهابی عمل می کند و این اثر خود را با مهار بیان مولکول های متصل شونده به $TNF-\alpha$ در سطح سلول های اندوتلیال، اعمال می کند (۷۶) موش های بدون آدیپونکتین نسبت به نمونه های تغییر نیافته، سطوح بالا تری از بیان $TNF-\alpha$ در بافت چربی و پلاسما داشته اند. (۷۷) آدیپونکتین از فعال شدن $NF-kB$ در سلول های اندوتلیال جلوگیری می کند. همچنین با عملکرد ماکروفاژ ها در تداخل می باشد. بدین صورت که از فعالیت فاگوسیتی آن ها و همچنین تولید $TNF-\alpha$ در پاسخ به تحریک لیپو پلی ساکارید جلوگیری می کند. (۳۶) آدیپونکتین ترشح سیتوکین های ضد التهابی از قبیل آنتاگونیست های گیرنده ی $IL-1$, $IL-10$, $IL-1Ra$ را توسط مونوسیت های انسانی، ماکروفاژ ها و DCs افزایش می دهد و تولید IFN گاما را توسط ماکروفاژ های انسانی تحریک شده

با LPS، مهار می کند. (۷۸) همچنین مشاهده شده است که آدیپونکتین بدلیل مهار IL-2 باعث کاهش عملکرد NK cell و اثرات سیتوتوکسیک آن می شود. (۷۹)

نتایج متناقض نشان می دهد که آدیپونکتین می تواند به عنوان یک سیتوکین پیش التهابی نیز عمل کند. در حقیقت سطوح بالایی از آدیپونکتین در آرتریت، پره اکلامپسی، ESRD دیده شده است. (۸۳-۸۰) همچنین نتایج برخی از مطالعات حاکی از آن بوده است که آدیپونکتین تولید مدیاتورهای پیش التهابی از قبیل IL-6 و فعالیت NF-kB را در فیبروبلاست های سینوویال انسانی و بیان مولکولهای اتصال در سلول های اندوتلیال را القا می کند. (۸۴ و ۸۵)

یک توضیح محتمل برای اثرات متفاوت آدیپونکتین، وجود اولیگومر های متفاوت از آن در گردش خون است. هرچند که مولتی مر های HMW، فعال ترین فرم از آدیپونکتین می باشد، فرم های ایزومریک دیگر مثل هگزامرها می توانند به گونه ای متفاوت، راه های علامت دهی درون سلولی را در قسمت های مختلف بدن تنظیم کنند. (۸۶) داده های متعدد حاکی از آن است که آدیپونکتین، کاهنده ی فعالیت T cell می باشد. در همین راستا مشاهده شده است که پس از تحریک T cell بیان هر دو نوع ریسپتور آدیپونکتین و CTLA-4 افزایش می یابد. مطالعات دیگری نیز صورت گرفت که نشان داد آدیپونکتین مانع از پس زدن پیوند allograft در پیوند قلب می شود. در حقیقت Okamoto و همکارانش در مطالعه ی خود نشان دادند که موش های APN-/- گیرنده ی پیوند آلوگرفت، دچار رد پیوند حاد و شدیدتری نسبت به گیرنده های APN+/+ شده اند که بدلیل افزایش تجمع سطوح CD4+,CD8+ و ماکروفاژ ها در موش های فاقد آدیپونکتین بوده است. (۸۷) نتایج تحقیقات اخیر توسط Tsang و همکارانش نشان می دهد که اثرات تنظیمی آدیپونکتین بر روی سیستم ایمنی می تواند بدلیل توانایی آن در تغییر عملکرد دندریتیک سل ها باشد. در حقیقت دندریتیک سل های ترمیم شده با آدیپونکتین مقادیر کمتری از IL-12p40 تولید می کنند و به میزان کمتری CD80,CD86,MCH2 را بیان می کنند. همچنین باعث کاهش تکثیر Tcell و کاهش تولید IL-2 می شود. (۸۸) که نشان دهنده ی اثر تنظیمی آدیپونکتین بر هموستاز Tcell می باشد. علاوه بر آن آدیپونکتین از تجمع و عملکرد لنفوسیت T در طی آتروژنز جلوگیری می کند. (۸۹)

۱-۴-آدیپونکتین و آلازیم

آدیپونکتین با تنظیم متابولیسم مغزی و حساسیت به انسولین باعث تنظیم حافظه و اختلالات شناختی می شود. همچنین التهاب شدیدی که در طی اختلال شناختی خفیف و بیماری آلازیم رخ می دهد را تعدیل می کند. به طور ویژه، آدیپونکتین در متابولیسم غیر طبیعی گلوکز و اختلالات عملکرد میتوکندری که در آلازیم دیده می شود، نقش دارد. اختلال در تنظیم انسولین با چندین مکانیسم در پاتولوژی آلازیم نقش دارد: کاهش گلوکز مغزی، ساخت اشکال در هم پیچیده ای از نوروفیریل ها و افزایش تجمع آمیلوئید β از طریق مهار سرکوب انسولین (۹۰). انسولین بر روی شناخت عصبی و حافظه در خلال سطوح مختلفی از تنظیم کانال های یونی، رسپتورهای نوروترانسمیتر و انتقال سیناپتیک در بیماری آلازیم نقش دارد (۹۱). تجمع آمیلوئید β ، استرس اکسیداتیو و اختلال میتوکندری را القا می کند و این اختلالات، پاتوژنز بیماری آلازیم را ایجاد می نماید (۹۲). آدیپونکتین نقش حفاظتی علیه نوروتوکسیسیته آمیلوئید β در آلازیم دارا است و باعث تنظیم این ماده در آلازیم شده و شناخت را بهبود می بخشد (۹۳). مطالعات گذشته نشان داده اند که آدیپونکتین با مکانیسم ایجاد حساسیت به انسولین نیز نقش حفاظتی در بیماری آلازیم ایفا می نماید (۹۴). بنابر این آدیپونکتین می تواند هدف درمانی در بیماری آلازیم باشد.

۱-۴-۵ آدیپونکتین و سرطان پستان

سطح آدیپونکتین مترشحه از بافت چربی ارتباط معکوسی با ابتلا به بدخیمی های مرتبط با چاقی و مقاومت به انسولین از قبیل کنسر اندومتر، کنسر پستان پس از یائسگی، لوکمی و کنسرهای کولون، معده و پروستات دارد که نشان می دهد سطح خونی پایین آدیپونکتین در ارتباط با بروز بالاتر و با پروگنوز ضعیف تر سرطان پستان می باشد. چاقی و استروژن در پاتوژنز سرطان پستان دخیل می باشد. بافت چربی به عنوان محلی برای

آروماتیزاسیون آندروژن های محیطی به استروژن می باشند که این استروژن ها خود باعث فعالیت میتوژنیک در بافت پستان با اتصال به رسپتورهای پستانی می شود.(۹۵) مکانیسمی که با آن آدیپونکتین ریسک سرطان پستان را تعدیل و تنظیم می کند ناشناخته است.

همان طور که قبلا اشاره شده است آدیپونکتین حساسیت بافت چربی محیطی به انسولین را تحریک می کند و کاهش سطوح آدیپونکتین نیز در ارتباط با سطح بالای انسولین ناشی از مقاومت به انسولین می باشد.

مشاهده شده است انسولین با اتصال به رسپتورها و علامت دهی رسپتورهای انسولین و IGF-1 (۹۶) تکثیر سلولهای سرطانی پستان را تحریک می کند. همچنین انسولین اثر سینرژیک با اثرات میتوژنیک استروژن داشته و بیان VEGF که فاکتور آنژیوژنیک مترشح از سلول های سرطان پستان است را افزایش می دهد.(۹۷) آدیپونکتین با سطوح استروژن نسبت معکوس دارد و می تواند ریسک سرطان پستان را با تغییر در سطوح استروژن در گردش خون تحت تاثیر قرار دهد. آدیپونکتین از تکثیر و مهاجرت سلول های اندوتلیال نیز جلوگیری می کند(۹۸) مشاهده شده است که درمان با آدیپونکتین قادر به تنظیم آپوپتوز سلولهای سرطان پستان انسانی می باشد و می تواند در مسیر علامت دهی کارسینوژنز تداخل داشته باشد.(۹۹)

۱-۶-۴ آدیپونکتین و مالتیپل اسکلروزیس (MS)

از ریسک فاکتورهای بیماری MS که احتمالا یک بیماری خودایمنی علیه میلین های سیستم عصبی مرکزی است ، می توان رژیم غذایی و چاقی را نام برد. همانطور که قبلا اشاره شد ، آدیپونکتین با خواص ضد التهابی باعث تعدیل عملکرد سیستم ایمنی می شود. مشاهده شده است در مدل های حیوانی، انسفالومیلیت خودایمنی (EAE) ، توسط تحریک سیستم ایمنی با آنتی ژن های میلین یا انتقال Tcell های مخصوص میلین ایجاد می شود. لنفوسیت های دخیل در ایمنی علیه میلین در موش های با فقدان آدیپونکتین بیشتر تکثیر می شوند و مقادیر بیشتری از $TNF-\alpha$, IL-17 , IFN-Y و IL-6 تولید می کنند و نسبت به لنفوسیت های

موش های گونه تغییر نیافته فرم شدیدتری از EAE ایجاد می کنند. تنظیم Tcell در سطح طحال این موش ها و همچنین بیان $TGF-\beta$, IL-10 در سطح CNS آن ها کاهش داشته است. درمان با فرم کروی آدیپونکتین، EAE را بهبود بخشیده که بدلیل اثر تنظیمی موثرتر آن بر روی Tcell ها است. بنابر این یافته ها می توان دریافت که آدیپونکتین یک تنظیم کننده ی مهم عملکرد Tcell در طی EAE می باشد که می توان در درمان MS از آن سود جست.(۱۰۰)

۱-۵ آدیپونکتین و سندرم متابولیک و دیابت:

آدیپونکتین توسط ژن ADIPOQ بر روی کروموزوم 3q27 که احتمالا جایگاهی برای بروز دیابت و سندرم متابولیک می باشد، کد می شود. همانطور که اشاره شد آدیپونکتین به نسبت معکوس با BMI و عمدتا توسط بافت چربی و به مقدار کمتری توسط جفت و پیش ساز آدیپوسیت ها ترشح می شود و به دو رسپتور خود AdipoR1 , AdipoR2 متصل می شود. همچنین ثابت شده است اثرات آنتی دیابتیک خود را در خلال فعالیت AMPK و مسیر PPAR در کبد و عضلات اسکلتی اعمال می کند. از طرفی مشاهده شده است که سبب بهبود اختلال عروقی در خلال فعال سازی تولید NO از اندوتلیال شده و اثرات ضد آتروژنیک در خلال ممانعت از التهاب در عروق مختلف به جای می گذارد.(۱۰۱) آدیپونکتین از ۲۴۴ اسید آمینه تشکیل شده است که در جریان خون به فرم الیگومرهای مختلف شامل تریمر، هگزامر، و مولتی مر HMW در گردش است. رسپتورهای آدیپونکتین دارای هفت ناحیه در طول غشای سلولی است که از نظر ساختار و عملکرد متفاوت از GPCR می باشند.(۱۰۲) افزایش سطح آدیپونکتین نشان دهنده ی بهبود مقاومت به انسولین ، عدم تحمل گلوکز و عملکرد عروقی در مدل های حیوانی بوده است. در حالی که نظریه ی اثرات پایین آورنده ی گلوکز خون آدیپونکتین، بر روی کبد در موش های بدون Adipo R2 , AdipoR1 منسوخ شده است(۱۰۳). اثرات مفید آدیپونکتین بر ارگان های حساس به انسولین از قبیل عضلات اسکلتی و کبد، از طریق افزایش مصرف گلوکز و اکسیداسیون اسید های چرب در خلال فعال سازی AMPK و $PPAR \alpha$ می باشد.(۱۰۱) AdipoR1 به مقدار فراوانی باعث بیان و فعال شدن AMPK در عضلات اسکلتی شده در حالی که در کبد عمدتا AdipoR2 بیان می شود و متابولیسم گلوکز و لیپید، التهاب و استرس اکسیداتیو را توسط α PPAR فعال می کند.(۷۲) اخیرا مشاهده شده است که آگونیست رسپتورهای آدیپونکتین به فرم فعال خوراکی

آن، اثرات مشابهی با آدیپونکتین داشته و تاثیرات آن بر روی R1, R2 در کبد و عضلات اسکلتی موش های دیابتی نشان داده اند که این رسپتورها می توانند اهداف درمانی نوید بخشی در درمان دیابت تیپ ۲ باشند. انسولین شبکه ای از پیام ها را تحریک می کند. در این شبکه ترکیبی از مولکول ها باعث فعال سازی انسولین رسپتور تیروزین کیناز و همچنین فسفوریلاسیون پروتئین های رسپتور انسولین (IRS) می شوند (۱۰۴). از بین اجزای متعدد این شبکه، محور پیام دهی IRS و PI3K که جریانی از سرین/تیروزین کیناز را فعال می کند، بیش از همه، فعالیت های متابولیک انسولین، از قبیل سرکوب تولید گلوکز کبدی و فعال سازی انتقال گلوکز به ماهیچه و آدیپوسیت هارا تنظیم می کند. اختلال می تواند در هر مرحله از این مسیر، از قبیل تغییر در سطوح پروتئین های درگیر و مولکول ها و آنزیم های دخیل در پیام دهی، رخ دهد و سبب مقاومت به انسولین ایجاد شده به دنبال چاقی و افزایش بافت چربی شود. (۱۰۵)

مقاومت به انسولین مرتبط با چاقی، یک ریسک فاکتور ماژور برای دیابت تیپ ۲ و بیماری های متابولیک می باشد. عضلات اسکلتی و کبد که ذخایر اصلی گلوکز و اسید چرب می باشد، مسئول هموستاز انرژی هستند. (۱۰۶) چاقی و تغذیه با رژیم پرچرب باعث افزایش اسیدهای چرب آزاد در گردش خون و همچنین افزایش مقاومت به انسولین می شود (۱۰۷) افزایش FFA، مصرف گلوکز تحریک شده توسط انسولین را کاهش می دهد و باعث کاهش سنتز گلیکوژن در کبد و عضلات می شود (۱۰۸). به خوبی مشخص شده است که سنتز گلیکوژن در افراد دیابتی در مقایسه با افراد نرموگلیسمیک کاهش داشته است. در هر دو ارگان مذکور، آدیپونکتین سبب کاهش محتوای TG شده و علامت دهی انسولین را با افزایش بیان ژن های مسئول اکسیداسیون اسید چرب بهبود می دهد. (۱۰۹) مطالعات گذشته نشان می دهد که آدیپونکتین حساسیت به انسولین را افزایش داده و با مهار بیان آنزیم های گلوکونئوژنز کبدی و جلوگیری از تولید گلوکز اندوژنوس، گلوکز سرمی و تولید گلوکز کبدی را کاهش می دهد. (۱۱۰)

مقاومت به انسولین کبدی، هال مارکی برای طیف وسیعی از بیماری ها است و ریسک فاکتور مستقلى برای اختلالات متابولیک می باشد. مطالعات اخیر بیان داشته اند که چربی احشایی یک ارگان متابولیک و التهابی است که فعالیت و متابولیسم مغز، کبد، ماهیچه و سیستم کاردیووسکولار را تنظیم می کند. کمبود آدیپونکتین

در تضعیف متابولیسم کبدی نقش دارد و موجب ابتلا به دیابت نوع ۲، مقاومت به انسولین، چاقی و کبد چرب غیر الکلی می شود. (۱۱۱)

مشاهده شده است که آدیپونکتین با تشدید HTN همراه است. آنالیز موتاسیون در ژن آدیپونکتین انسانی اطلاعات بیش تری راجع به ارتباط آدیپونکتین و HTN به ما می دهد. از میان چندین پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی (SNP) ژن آدیپونکتین، SNP در جایگاه ۱۶۴ با کاهش آدیپونکتین خون و فشار خون بالا در ارتباط است (۱۱۲). همچنین این موتاسیون با سندرم متابولیک و بیماری قلبی در ارتباط است. مطالعات نشان می دهد که وجود آدیپونکتین برای عملکرد اندوتلیال مفید می باشد. و سطوح پلاسمایی آن در ارتباط نزدیک با پاسخ وازودیلاتوری و پرخونی واکنشی در افراد مبتلا به فشارخون می باشد و موش های با سرکوب آدیپونکتین سطح NO کمتری در اندوتلیال آئورت و همچنین متابولیت های NO کمتری داشته اند که منجر به فشار خون بالاتری در این موش ها می شده است. (۱۱۳) کاهش سطوح در گردش آدیپونکتین ناشی از فاکتورهای محیطی و ژنتیک با گسترش شیوع دیابت و سندرم متابولیک همراه بوده است. مشاهده شده است که از بین داروهای ضد دیابت، تیازولیدندیون ها که اثرات پلیوتروپیک بر روی بیماری های کاردیو و سکولار و متابولیسم لیپید دارند، اثرات مفید خود را در خلال افزایش فرم فعال آدیپونکتین ایفا می کند. (۶۵)

۲- بیان مسئله:

از میان مسیرهای بیولوژیک فراوانی که در پاتولوژنز و اپیدمیولوژی گسترش شگفت انگیز دیابت نوع دو در سطح جهان مورد توجه قرار گرفته است، تغییر الگوی ترشحی بافت چربی را می توان ذکر کرد. این بافت می تواند به صورت یک کانون التهابی در تنظیم حساسیت به انسولین نقش مهمی را ایفا کند. (۱۱۴) مطالعات اخیر در مورد عملکرد سلول های چربی نشان داده اند که بافت چربی نه تنها یک ارگان ذخیره کننده ی انرژی می باشد بلکه همچنین ترشح کننده ی تنوعی از مولکول های فعال زیستی به نام آدیپوسیتوکین است. از آغاز شناسایی آدیپوسیتوکین ها تعداد بی شماری از دانشمندان به شناسایی نقش تنظیم کنندگی متابولیک آنها در سلامت و بیماری پرداخته اند. (۱۱۵)

آدیپونکتین یکی از این آدیپوسایتوکین هایی است که از زمان کشف آن در دهه ی ۱۹۹۰ آشکار شده است که در گستره ای از اثرات بیولوژیک مانند خواص ضد آتروژنیک، ضد التهابی و ایجاد حساسیت نسبت به انسولین سهم است. (۱۱۶ و ۱۱۷) این آدیپوسیتوکین با ۲۴۴ آمینو اسید که پروتئین شبیه کلاژن است عمدتاً توسط آدیپوسیت ها ترشح می شود و خواص ضد التهابی و حساسیت نسبت به انسولین را از خود نشان می دهد. (۱۱۸)

افزون بر ارتباط معکوس آدیپونکتین با کمیت های چاقی، یکی از ویژگی های پایدار این آدیپوسیتوکین که در سطح مطبوعات بین المللی پزشکی انعکاس یافته است، ارتباط سطح پایه ی آدیپونکتین بالا با کاهش بروز دیابت نوع دو در مطالعات آینده نگرانه است. (۱۱۹) در یک متاآنالیز اخیر که بر روی ۱۳ مطالعه ی آینده نگرانه که مجموعاً ۱۴۵۹۸ نفر را شامل می شد و در این مجموعه جمعیت شاهد بروز بیش از ۲۰۰۰ مورد دیابت نوع دو بودیم، یک رابطه ی معکوس بسیار نیرومند میان آدیپونکتین با بروز دیابت نوع دو در سطح جمعیت های گوناگون مشاهده شد. (۱۱۸)

از این رو به نظر می رسد آدیپونکتین می بایست نقش مهمی در تنظیم متابولیسم گلوکز با ایجاد حساسیت نسبت به انسولین داشته باشد. در حقیقت آدیپونکتین می تواند غلظت اسید های چرب آزاد گردش خون را کاهش داده و در مقدار محتوای تری گلیسرید ماهیچه ای از طریق تحریک اکسیداسیون اسیدهای چرب در ماهیچه توسط پروتئین کیناز فعال شده ی AMP (AMPK) اثر خود را اعمال نماید. بنابراین این سیتوکین را می توان به عنوان هورمونی که در گفتمان بافت چربی و متابولیسم کلی گلوکز در بدن نقش ایفا می کند مطرح نمود (۱۲۰)

هم اکنون به آدیپونکتین به عنوان مارکر بیوشیمیایی بسیار پایدار و نیرومند در پیش گویی از دیابت تیپ ۲ نگریسته می شود. (۱۲۱)

هرچند که مطالعات آینده نگرانه فراوان پیرامون نقش حفاظتی آدیپونکتین در بروز دیابت نوع دو وجود دارد ولی عمده ی این مطالعات در جمعیت های با نژاد آسیایی قفقازی های اروپایی یا آمریکایی انجام شده است (۱۲۲) و به مطالعاتی در سطح جمعیت های منطقه ی شرقی و نیز خاورمیانه بر نمی خوریم و این در حالی است که این کشورها شاهد اپیدمی دیابت تیپ ۲ هستند و شیوع این بیماری در کشورهای حوزه ی خلیج فارس بسیار چشمگیر می باشد به طوری که که شیوع آن در بندر بوشهر، ۱۳٪ در جمعیت بالای ۲۴ سال می باشد (۱۲۳) از سوی دیگر به مطالعه ی آینده نگارانه پیرامون نقش پیش گویی کنندگی آدیپونکتین سرمی در سطح جمعیت زنان یائسه بر نمی خوریم. هدف مطالعه ی کنونی بررسی نقش احتمالی محافظتی آدیپونکتین سرمی در پیش گیری از رخداد دیابت تیپ دو در زنان یائسه بندر بوشهر می باشد.

۳-۱۱ اهداف اصلی طرح :

بررسی نقش پیشگویی کنندگی آدیپونکتین سرمی با رخداد دیابت نوع دو در زنان یائسه

۳-۱۲ اهداف فرعی:

- تعیین سطح سرمی آدیپونکتین در دیابت شیرین نوع دو نسبت به زنان یائسه ی سالم

- مقایسه ی عوامل خطر ساز قلبی عروقی ، hsCRP ، OPG ، شاخص توده ی بدنی ، عوامل دموگرافیک بر اساس سطح سرمی آدیپونکتین

- بررسی همبستگی سطوح لیپیدی ، قند خون ، فشار خون ، hsCRP ، OPG و BMI با آدیپونکتین سرمی

- مقایسه سطح سرمی آدیپونکتین ، عوامل خطر ساز قلبی عروقی ، hsCRP ، OPG ، شاخص توده ی بدنی ، عوامل دموگرافیک میان زنان یائسه ی دیابتی و سالم

۳-۱۳ اهداف کاربردی:

بررسی نقش آدیپونکتین در پیشگیری از دیابت نوع دو

۳-۱۴ فرضیات:

آیا سطح سرمی آدیپونکتین با عوامل خطر ساز قلبی عروقی ارتباط دارد؟

آیا سطح سرمی آدیپونکتین با قند ناشتا ارتباط دارد؟

آیا سطح سرمی آدیپونکتین با استئوپروترگترین ارتباط دارد؟

آیا سطح سرمی آدیپونکتین با افزایش فشار خون ارتباط دارد؟

آیا سطح سرمی آدیپونکتین با شاخص های توده ی بدنی ارتباط دارد؟

آیا سطح سرمی آدیپونکتین با اختلالات لیپیدی ارتباط دارد؟